

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 9

CONTRIBUTION

A LA

THÉORIE UNICISTE

DE L'HÉMATOZOAIRE DE LAVERAN

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 7 Mai 1921

PAR

TANÉFF (Constantin)

Né à Sofia (Bulgarie), le 3 août 1891

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examineurs
de la Thèse

GRANEL, Professeur, *Président*.

LISBONNE, Professeur.

LEENHARDT, Agrégé.

RIMBAUD, Agrégé.

Assesseurs.

MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE D'ÉDITIONS D'ART

14, Avenue de Toulouse, 14

Téléphone 8-78

1921

CONTRIBUTION
A LA
THÉORIE UNICISTE
DE
L'HÉMATOZOAIRE DE LAVERAN

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 9

CONTRIBUTION

A LA

THÉORIE UNICISTE

DE L'HÉMATOZOAIRE DE LAVERAN

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 7 Mai 1921

PAR

TANEFF (Constantin)

Né à Sofia (Bulgarie), le 3 août 1891

Pour Obtenir le Grade de Docteur d'Université

(MENTION MÉDECINE)

Examineurs
de la Thèse

{	GRANEL, Professeur. <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
	LISBONNE, Professeur.		
	LEENHARDT, Agrégé.		
	RIMBAUD, Agrégé.		



MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE D'ÉDITIONS D'ART

14, Avenue de Toulouse, 14

Téléphone 8-78

1921



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Professeurs

Anatomie	MM. GILIS.
Histologie	VIALLETON.
Physiologie	GRYNFELTT.
Physique médicale	HEDON.
Chimie biologique et médicale	IMBERT.
Botanique et histoire naturelle médicales	DERRIEN, <i>doyen</i> .
Anatomie pathologique	GRANEL.
Microbiologie	MASSABUAU.
Pathologie et thérapeutique générales	LISBONNE.
Pathologie interne	BOSC.
Thérapeutique et matière médicale	N...
Hygiène	VIREN.
Médecine légale et toxicologie	BERTIN-SANS (II.)
Clinique médicale	N...
Clinique chirurgicale	DU CAMP.
Clinique obstétricale	VEDEL.
Clinique des maladies mentales et nerveuses	TEDENAT.
Clinique ophtalmologique	FORGUE, <i>assesseur</i>
Clinique des maladies des enfants	VALLOIS.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MAIRET.
Clinique gynécologique	TRUC.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	BAUMEL.
Clinique des maladies des voies urinaires	ESTOR.
	DE ROUVILLE.
	MOURET.
	JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires : MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS et RODET.

Secrétaires honoraires : MM. GOT et IZARD.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique propédeutique de chirurgie	MM. RICHE.
Clinique propédeutique de médecine	RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards	EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées	MARGAROT.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale	ETIENNE.
Accouchements	DELMAS (P.).
Pharmacologie	GALAVIELLE.
Matière médicale	CABANNES.
Stomatologie	WATON.

Agrégés en exercice

Médecine	MM. LEENHARDT.	Chirurgie	MM. RICHE.
	GAUSSEL.		ETIENNE.
	EUZIERE.		LAPEYRE.
	RIMBAUD.	Accouchements	DELMAS (P.).
Anatomie	MARGAROT.	Histoire natur.	GALAVIELLE.
Chimie	DELMAS (J.).	Physique	CABANNES.
	MESTREZAT.		PECH.

Examineurs de la thèse :

MM. GRANEL, *prof^r, président*.
LISBONNE, *professeur*.

MM. LEENHARDT, *agrégé*.
RIMBAUD, *agrégé*.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA MÈRE ET À MON PÈRE

*Je leur dédie cette thèse comme
un hommage de tendresse filiale
et de profonde reconnaissance.*

A MA SŒUR

MEIS ET AMICIS

C. TANEFF.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GRANEL
PROFESSEUR DE BOTANIQUE
ET D'HISTOIRE NATURELLE MÉDICALES

A MON JURY DE THÈSE

A MES MAÎTRES
DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DES HOPITAUX DE MONTPELLIER

C. TANEFF.

AVANT-PROPOS

Arrivé au terme de nos études médicales et prêt à quitter la vieille Ecole de Montpellier, il nous est particulièrement agréable d'exprimer publiquement nos sentiments de respectueuse gratitude à tous nos Maîtres de la Faculté et des Hôpitaux, dont l'enseignement, à la fois instructif et attrayant, nous a préparé à la carrière médicale.

Notre joie est d'autant plus grande que nous accomplissons aujourd'hui un acte que la guerre a reculé de cinq ans et qu'à un moment donné nous ne voyions plus la possibilité de revoir notre chère Faculté. Heureusement que nos pressentiments pessimistes ne se sont pas réalisés et que nous avons pu mener à bonne fin nos études médicales.

De retour à Montpellier nous avons été profondément affligé en apprenant la mort de quatre de nos grands Maîtres. Nous évoquons avec une vive émotion le souvenir de :

M. le professeur Grasset, dont l'enseignement, si profond et si attrayant, avait frappé notre esprit de jeune étudiant et qui restera toujours le Maître admiré;

M. le professeur Carrieu, dont l'enseignement clinique nous a été si profitable ;

M. le professeur Sarda qui, pendant notre court séjour à l'hôpital bénévole de Clémentville, nous a prodigué avec tant d'empressement ses conseils de grand maître et qui a été pour nous d'une sollicitude paternelle. Nous lui gardons à jamais notre profonde reconnaissance ;

M. le professeur Rauzier, qui fut notre premier maître de clinique. Il est impossible à ceux qui, comme nous, ont eu la bonne fortune de rester plus longtemps dans son service de ne pas conserver un sentiment de sincère gratitude pour le Maître qui se dévouait d'une façon aussi absolue à l'éducation de ses élèves. Nous lui garderons à jamais notre profonde admiration avec le regret de ne plus pouvoir entendre sa parole.

Nous évoquerons toujours avec émotion l'esprit et le souvenir de ces vénérés morts, qui ont laissé dans notre cœur une admiration émouvante et profonde.

Nous avons tout particulièrement ici le devoir d'exprimer notre reconnaissance à M. le professeur Granel, dont l'enseignement si clair et si attrayant nous a été si utile, qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse et qui nous a encouragé dans ce travail. Nous le prions de vouloir bien accepter nos sincères remerciements.

M. le professeur Lisbonne, dont nous avons suivi avant la guerre les intéressantes conférences de physiologie, et qui a bien voulu accepter de faire partie de notre jury, voudra bien recevoir ici le témoignage de notre profonde gratitude.

Nous avons suivi avec profit les savantes leçons de

pathologie interne de M. le professeur agrégé Leenhardt, qui nous témoigne son intérêt en assistant aujourd'hui à notre dernier acte de scolarité. Nous l'en remercions vivement.

Que M. le professeur agrégé Rimbaud, dont nous avons suivi avec fruit l'enseignement clinique à l'hôpital Suburbain pendant les grandes vacances de 1920 et les consultations à l'Hôpital Général, veuille bien accepter nos sincères remerciements pour l'honneur qu'il nous fait en siégeant à notre jury de thèse.

Ce serait faire preuve de la plus noire ingratitude que de ne pas parler ici de notre cher maître M. le docteur Stéphane Sarafoff (de Sofia), qui, pendant les deux années de guerre que nous avons passées à son hôpital n° X, a dirigé nos études et notre travail avec une maîtrise qui caractérise les grands maîtres français. Il a été pour nous l'incarnation de l'idéal du médecin et de l'homme. Il n'a pas cessé de s'intéresser à nous et en toute occasion de manifester sa bienveillance à notre égard. Nous lui en garderons à jamais notre plus grande reconnaissance et le prions de vouloir bien accepter l'expression de notre extrême gratitude.

Nous remercions nos amis et camarades français, qui nous ont accueilli avec toute la sympathie et toute la cordialité qui caractérisent le cœur français. Aussi avons-nous beaucoup de peine à quitter ce beau pays où nous avons passé les meilleures années de notre jeunesse et souhaitons-nous ardemment que cette séparation ne soit pas trop longue ni surtout définitive.

CONTRIBUTION
A LA
THÉORIE UNICISTE
DE L'HÉMATOZOAIRE DE LAVERAN

INTRODUCTION

Pendant le printemps et l'été de 1918 nous étions chargé de l'examen du sang de tous les malades dans une division sur le front macédonien qui se trouvait, à ce moment, dans une région paludéenne (au nord du lac de Doïran). Par ce fait, il nous a été facile de suivre de près, par des examens répétés de sang, l'évolution du paludisme et de son hématozoaire. Après l'armistice, en septembre 1918, nous avons pu voir un grand nombre d'anciens paludéens dans l'hôpital militaire de Stara-Zagora (Bulgarie du Sud) où nous avons pu continuer nos recherches jusqu'au mois de février 1920. Nos examens de sang dépassent les 20.000. Plusieurs de nos paludéens étaient suivis par nous, au point de vue examen du sang, pendant plusieurs mois et certains pendant deux saisons paludéennes et dans différents endroits. Quoique, après les beaux travaux faits dans les laboratoires de l'armée d'Orient, on ne puisse pas dire grand'chose sur le paludisme macédonien, il nous a

semblé intéressant de relater les quelques faits qui nous ont particulièrement frappé.

Nous voulons rapporter dans ce petit travail, qui constituera notre thèse de doctorat, quelques observations qui semblent démontrer l'exactitude de la théorie de Laveran sur l'unité de l'hématozoaire. La question semble tranchée à l'heure actuelle en faveur des pluralistes, c'est pourquoi nous ne nous dissimulons point les difficultés de la tâche que nous nous imposons. Nous n'avons pas la prétention d'apporter des faits tout à fait nouveaux et de conclure à l'unicité de l'hématozoaire, mais simplement de contribuer à l'étude de la question.

Avant d'exposer les faits observés par nous, il nous semble intéressant de rappeler brièvement les différentes étapes qu'a parcourues l'étude du paludisme et particulièrement de son agent.

HISTORIQUE

I. Avant la découverte de Laveran

On avait remarqué depuis la plus haute antiquité que le paludisme se rencontrait dans les régions marécageuses, d'où son appellation (palus), et, d'après les idées en vogue, on attribuait le paludisme soit aux miasmes exhalés par les marais (mala aria), soit aux microorganismes animaux ou végétaux qui vivaient dans les marais, et que l'homme inhalait.

La théorie parasitaire du paludisme est très ancienne. Ainsi, dès 118 avant J.-C., Varron écrit : « Advertendum etiam si qua erunt loca palustria et propter easdem causas, et quod arescunt, crescunt animalia quaedam minuta, quae non possunt oculi consequi, et per aera intus in corpus per os ac nares perveniunt atque efficiunt difficiles morbos (1). » Dès le commencement du XVIII^e siècle (1716), Lancisi admet que des animalcules, résultat de la putréfaction et de la décomposition des matières organiques, déterminent les fièvres palustres. La théorie de Lancisi était tellement bien admise en Italie et défendue par Rasori, en particulier, qu'on avait même décrit ces animalcules sous le nom de *Serafici* et

on conseillait aux gens de respirer l'air à travers une gaze. Rasori pense que « les fièvres intermittentes sont produites par des parasites qui renouvellent l'accès par l'acte de leur reproduction (2). » Plus tard, on accuse les Infusoires d'être les agents du paludisme (Virey), ou bien les principes volatils répandus par certaines espèces végétales (Boudin). Bouchardat (1866) admet que les animalcules des marais sécrètent un venin qui serait la cause de la maladie. J.-K. Mitchell (1849) admet des champignons microscopiques comme agents du paludisme. Pour Mühry, ce seraient les spores de certains végétaux microscopiques. Hammond croit de même que le paludisme est dû à l'inhalation de spores. Lemaire, après une étude détaillée des organismes microscopiques qui se développent dans la vapeur d'eau recueillie au-dessus des marais, incline à penser que les microphytes ou les microzoaires sont la cause du paludisme (4). Binz admet que ce sont des bactéries qui produisent le paludisme (5). Salisbury (1866) en attribue l'origine aux algues ; leurs spores répandus dans le sol donneraient la maladie. Les *Palmelles* de Salisbury avaient tellement attiré l'attention en Amérique et en Europe, que le Congrès médical de Lyon (1872) nomma une commission qu'il chargea de rechercher ces algues. L'algue de Salisbury fut identifiée par cette commission au *Palmella coccoma* et trouvée incapable de produire le paludisme.

Pendant les quelques années qui suivent, on trouve tour à tour encore quelques algues, qu'on considère comme agents du paludisme. A ce moment, Pasteur enseigne que les bactéries sont les agents provocateurs des maladies, et voilà qu'on commence à chercher l'agent du paludisme parmi les bactéries. Lanzi et Terrigi prétendent avoir trouvé la cause des fièvres palustres dans

une végétation analogue aux zooglées et qu'ils appellent *Bacterium bruneum*. En 1879, Klebs et Tomassi-Crudeli, voulant vérifier ce fait, décrivent un autre agent du paludisme sous le nom de *Bacillus malariae*. Ce *Bacillus malariae* fut retrouvé par tous les savants de l'époque, qui voulurent le rechercher (Marchiafava, Celli, Baccelli). On a même expérimenté en injectant de l'eau de marais, de la boue, et on reproduisait à volonté une maladie vaguement comparable au paludisme. Le *Bacillus malariae* fut en vogue jusqu'en 1882, et Marchiafava et Celli le considéraient comme l'agent du paludisme jusqu'en 1884 !

MÉLANÉMIE. — Meckel (6) le premier, en 1847, attribua à l'accumulation d'un pigment le fait, remarqué depuis longtemps, que les organes des paludéens présentaient une teinte foncée. Virchow (7) puis Frerichs (8) poussent cette étude plus loin et retrouvent le pigment à l'intérieur des cellules. En 1875, Kelsch découvre les leucocytes mélanifères et, en 1880, conclut qu'on peut poser le diagnostic de paludisme rien qu'à la constatation de ces leucocytes mélanifères, caractéristiques du paludisme.

II. La découverte de Laveran

À ce moment-là, Laveran entreprit la recherche de l'origine de ce pigment. A côté des leucocytes mélanifères, il remarqua, le 6 novembre 1880, « des éléments sphériques, cylindriques ou en croissant, de forme très régulière, pigmentés, très distincts des leucocytes chargés de pigment (9). » Laveran étudia ces nouveaux corps et

arriva à les considérer comme des parasites du paludisme, le jour où il constata « qu'apparaissaient à leur périphérie des filaments mobiles dont la nature animée n'était pas contestable ». Le 23 novembre 1880, il fit sa première communication à l'Académie de médecine sur la découverte du parasite du paludisme.

La découverte de Laveran était d'autant plus importante, que c'était pour la première fois qu'on voyait un protozoaire agent de maladie. Laveran décrit des corps en croissant, des corps sphériques pigmentés ou amiboïdes et des corps flagellés.

Dans un compte rendu du 24 octobre 1881, p. 629, Laveran signale la présence d'hématies trouées et chargées de pigments, mais il n'interprète pas ce fait.

La découverte de Laveran fut mal accueillie. Le fameux *B. malarie* de Klebs et Tomassi-Crudeli était en pleine vogue. Et puis, le fait de trouver un bacille comme agent du paludisme cadrait si bien avec les idées de Pasteur, tandis qu'on ne comprenait pas bien comment un protozoaire pouvait être considéré comme parasite.

C'étaient les auteurs italiens qui opposaient la plus grande résistance à la découverte de Laveran, de telle sorte qu'il se décida à faire un voyage en Italie pour leur montrer son « *amibe du paludisme* ». Malgré cette démonstration, les auteurs italiens, avec Marchiafava et Celli en tête, restèrent réfractaires. Il est vrai que ces deux auteurs retrouvaient toujours les corps de Laveran, mais les considéraient comme des « globules rouges dégénérés » (1884). Voilà pourquoi, lorsqu'ils examinèrent des préparations de sang desséchées et colorées, crurent-ils découvrir le vrai parasite. Malgré la résistance de certains auteurs, la découverte de Laveran a fait époque et

bientôt on a retrouvé son hématozoaire dans le sang des paludéens du monde entier.

A partir de ce moment, grâce au perfectionnement des méthodes d'examen du sang, on a pu compléter l'étude de l'hématozoaire. Marchiafava et Celli, qui niaient au début l'existence de l'hématozoaire, l'étudient et lui décrivent les formes annulaires intraglobulaires (1883-1885). Golgi est le premier qui donna une idée exacte du cycle évolutif de l'hématozoaire. Il étudie d'abord la fièvre quarte, puis la tierce et trouve que le parasite de la tierce évolue plus vite (en 48 heures) que celui de la quarte (en 72 heures). La signification des corps en croissant n'était pas encore connue. Mannaberg (10), en 1893, émet l'hypothèse que ces corps permettent le passage du parasite du monde intérieur dans le monde extérieur, mais sans en apporter des preuves.

Ce n'est que par l'étude comparée de l'hématozoaire avec les coccidies qu'on arrive à compléter le cycle évolutif du parasite du paludisme, et cela grâce aux travaux de Metchnikoff, Pfeiffer, Simond, Schaudinn et Siedlecki. Mac. Callum (1897) découvre la fécondation des macrogamètes et complète l'étude de l'ookynète, signalé déjà par Danilewsky, Kus et Pfeiffer. R. Ross découvre la transmission de la maladie par les anophèles, chose pressentie bien avant par Laveran. En 1900, P. Manson expérimente sur son fils en lui inoculant la maladie par piqûre d'anophèles infectés et confirme la découverte de Ross. Grassi étudie les récidives tardives et émet l'opinion que les macrogamètes se divisent parthénogénétiquement, ce que Schaudinn a pu vérifier en 1902.

THÉORIES UNICISTE ET PLURALISTE

L'Ecole italienne, avec Golgi en tête, avait décrit trois espèces d'hématozoaires tout à fait différentes, qui ne peuvent pas se transformer l'une dans l'autre. Cela expliquerait les différents types cliniques de fièvre. Chaque type clinique aurait un hématozoaire différent. Ainsi : le *Plasmodium vivax* ou *tertianæ* pour la tierce bénigne ; le *Plasmodium quartanæ* pour la fièvre quarte, et le *Plasmodium falciparum*, *præcox* ou *malignum* pour la tierce maligne, tropicale ou estivo-automnale. Pour certains auteurs on aurait deux variétés de *Plasmodium falciparum* : une pour la quotidienne et une pour la tierce maligne. C'est la théorie pluraliste.

Laveran, au contraire, a toujours soutenu que l'hématozoaire était un, mais polymorphe. « J'étais arrivé en 1884 à cette conclusion, que les différentes formes sous lesquelles se présentaient les hématozoaires du paludisme appartenaient à un seul et même parasite polymorphe ; j'ai toujours défendu depuis lors cette opinion (11). » Et Laveran continue : « Golgi, tout en admettant plusieurs variétés de parasites, n'a jamais affirmé, que je sache, qu'il s'agissait de parasites appar-

tenant à des espèces absolument distinctes, sans rapports entre elles. Il résulte même d'un passage du dernier travail de Golgi (Archives italiennes de biologie, 1890) que cet observateur admet la possibilité du passage d'une forme du parasite à l'autre. » C'est la théorie uniciste.

Nous voici donc en présence de deux théories bien distinctes.

Les *pluralistes*, qui, il faut le reconnaître, sont très nombreux à l'étranger, sont catégoriques ; pour eux la chose est simple et schématique : chaque type clinique est déterminé par un hématozoaire spécial. Comme preuves irréfutables à l'appui de leur thèse, ils donnent les arguments suivants :

1° Les moustiques infectés par une espèce d'hématozoaires ne transmettent que cette espèce ;

2° L'injection du sang d'un paludéen produit toujours le même type de fièvre.

M. le professeur Bignami, que nous avons eu le bonheur d'entendre la semaine dernière, résumait ainsi les arguments des pluralistes :

a) Arguments tirés de la morphologie et de la biologie des hématozoaires ;

b) Arguments tirés de l'inoculation ;

c) Arguments tirés des rapports intimes entre les formes parasitaires et les formes cliniques.

Les *unicistes* de leur côté, avec Laveran en tête, soutiennent que l'hématozoaire est un, mais, suivant les conditions dans lesquelles il se trouve, peut prendre différentes formes qui, il est vrai, déterminent les différents types cliniques de fièvre. Et pour eux le passage d'une variété à une autre, chose observée souvent, est l'argument majeur.

D'autres auteurs, plus éclectiques, ont voulu trouver la moyenne. Ainsi, pour Billet (12), il existerait deux espèces de parasites qui ne peuvent pas se muer l'une en l'autre : celle de la fièvre tierce et celle de la fièvre quarte. Grassi et Feletti rangent les trois espèces d'hématozoaires en deux genres caractérisés par la forme de leurs gamètes : genre *Plasmodium* (tierce et quarte) avec gamètes arrondis, sans corps en croissant, et genre *Laverania* (tropicale) avec gamètes sous forme de corps en croissant. Au XIII^e Congrès international de médecine, Laveran lui-même reconnaît deux variétés :

1^o *Hæmamoeba malaria*, variété *parva*,

2^o — — — variété *magna*,

tout en ajoutant qu'on a constaté le passage d'une variété en l'autre et qu'il ne peut donc s'agir d'espèces différentes.

Où est la vérité ? Tous les auteurs neutres disent que la question n'est pas encore tranchée.

En effet, quand on fait des examens du sang des paludéens, on voit très bien qu'il existe trois variétés de parasites, qu'il est facile de distinguer, non seulement d'après la forme de leurs gamètes, mais d'après leurs formes végétatives (schizontes et anneaux).

Nous pensons que ce fait n'est pas suffisant pour conclure à la pluralité des hématozoaires, comme du reste les divers types cliniques de fièvre ne sont pas un argument suffisant pour démontrer la pluralité du parasite, parce qu'on a observé le changement du type clinique, sans que pour cela on observe le changement de l'hématozoaire (double tierce, etc.). Le fait est suffisamment connu pour qu'on y insiste davantage. Nous pensons que la question discutée entre unicistes et pluralistes n'est pas de savoir s'il existe trois variétés

d'hématozoaires, chose reconnue par tous, mais si ces variétés peuvent se transformer l'une en l'autre.

Les statistiques montrent qu'il existe une relation saisonnière entre toutes ces formes d'hématozoaires. Ainsi, le fait est connu, et nous avons pu le vérifier une fois de plus, qu'à partir du mois de janvier jusqu'au mois de juin le type prédominant est le *Plasmodium vivax* et que pendant l'été et l'automne, de juillet à décembre, avec un maximum en octobre, c'est le *Plasmodium falciparum* qui prédomine nettement. MM. Armand-Delille, Paiseau, Abrami et Lemaire, dans leur excellent ouvrage sur le Paludisme macédonien, disent : « Pendant l'hiver et le printemps, le paludisme se transforme... L'examen du sang, pratiqué à cette période d'accès qui caractérise le paludisme secondaire, révèle une inversion de la formule parasitaire : Au *Plasmodium falciparum*, agent prédominant du paludisme estivo-automnal, s'est substitué, dans les préparations, le *Plasmodium vivax*, agent prédominant du paludisme hiverno-vernal (13) ».

Comment interpréter ce fait qui paraît en faveur de la théorie pluraliste ? L'interprétation admise par les pluralistes est que le Pl. vivax se développe à une température moins élevée et que le Pl. falciparum exige pour son développement une température plus élevée. Laveran a soutenu depuis longtemps que ces changements sont dus à la réaction de l'organisme du malade : « Les modifications de l'hématozoaire du paludisme se comprennent d'autant mieux que ce parasite vit dans un milieu de nature variable ; le sang d'un malade profondément anémié, cachectique, diffère beaucoup, au point de vue du nombre et de la résistance des hématies, de la composition du sérum et de l'activité des leucocytes, du

sang d'un individu qui, arrivé récemment dans les pays palustres, est atteint de fièvre pour la première fois. On a vu plus haut que les croissants se rencontrent presque toujours chez des malades cachectiques ou du moins fortement anémiés. Danilewsky admet comme moi que les conditions de milieu dans lesquelles se trouve le parasite du paludisme exercent une grande influence sur les formes qu'il prend (14). » En réalité cette opinion a fait du chemin et nous voyons qu'elle est mentionnée de plus en plus dans les récents travaux sur le paludisme.

M. Garin dit : « Pour nous*, avec Laveran, Billet et nombre d'auteurs, le *Plasm. falciparum* et le *Plasm. vivax* ne constituent qu'une seule et même espèce. Plus on est près des accidents du début, et plus le pourcentage de la forme *Plasm. falciparum* est élevé ; plus on s'éloigne, et plus au contraire la forme *Plasm. vivax* prend le pas sur la précédente, le *Plasm. vivax* ayant la signification de formes parasitaires évoluées, adaptées au parasitisme sur l'organisme humain (15). »

D'après ce que nous avons observé pendant la guerre et d'après les quelques observations que nous avons pu trouver dans la littérature sur la question, nous adoptons la théorie de Laveran et nous tâcherons d'apporter notre contribution à son étude.

* La présente opinion est également celle de mon maître le professeur J. Guiart, qui attira sur elle mon attention quand je revins de l'armée d'Orient, encore imbu des idées pluralistes. »

EXPOSITION ET DISCUSSION DES FAITS OBSERVÉS

Voilà ce que nous avons observé au commencement du printemps 1918 et qui nous a poussé à faire cette recherche.

PREMIER FAIT. — Aux mois de mars et d'avril 1918, le type prédominant d'hématozoaire était le *Plasmodium vivax* que nous trouvions sous forme de grands anneaux, schizontes et gamètes arrondis.

Au commencement du mois de mai nous avons eu quelques cas, dans lesquels le diagnostic de *Plasmodium vivax* était porté à l'examen du sang pris pendant l'accès, mais, à l'examen suivant, pendant l'apyrexie, le sang nous montrait non des gamètes de *vivax*, mais bien des corps en croissant, c'est-à-dire des gamètes de *falciparum*. Tout d'abord nous pensions qu'il s'agissait d'une faute d'interprétation lors du premier examen et c'est pourquoi nous corrigeons le diagnostic. Plus tard, dans des cas pareils nous complétons le diagnostic en ajoutant « ... et *Plasmodium falciparum* », croyant que nous étions en présence d'infections mixtes. Avec l'approche

des chaleurs, pendant les mois de juin et de juillet, nous avions déjà des infections pures à *falciparum* diagnostiquées, non pas par les corps en croissant, mais par les petits anneaux. A côté nous avions encore des infections à *vivax* pures, qui, presque toutes, à l'examen du sang pris pendant l'apyrexie, nous montraient des corps en croissant. Alors notre attention fut particulièrement attirée sur ces cas que nous ne pouvions plus considérer comme infections mixtes. C'est pour cette raison qu'à partir de ce moment, chaque fois que nous étions en présence d'une infection à *vivax*, nous faisons une série d'examen de sang en *goutte épaisse* * et en frottis pour nous bien assurer que notre malade n'avait dans son sang qu'une seule variété d'hématozoaire. Et nous croyons pouvoir affirmer que ces infections étaient à *vivax* pur. A partir de ce moment nous avons cessé de porter le diagnostic d'infection à *vivax*, bien que nous nous trouvions en présence de ses formes végétales caractéristiques, et nous portions toujours le diagnostic à « *falciparum* », diagnostic qui se vérifiait quelques jours plus tard par l'apparition des corps en croissant. Ces cas se faisaient de plus en plus rares, pour disparaître aux mois d'août et de septembre.

* Nous employons le procédé de Leishmann un peu modifié. Au lieu d'hémolyser à l'eau distillée la goutte de sang desséchée et non fixée et de la colorer ensuite, nous réunissons ces deux temps ensemble en employant pour cela une dilution aqueuse de Giemsa à raison de 1 goutte de réactif pour 1 cc. d'eau distillée. Nous recouvrons la goutte du réactif ainsi dilué et laissons la coloration et l'hémolyse s'effectuer en même temps. Le temps nécessaire est de 15 à 30 minutes d'après l'épaisseur de la goutte. On lave ensuite à l'eau distillée et on laisse sécher la préparation.

Que penser de ces faits ? Peut-on conclure que le *Plasmodium vivax* s'est transformé en *Plasmodium falciparum* à l'approche des chaleurs ? Ou bien peut-on penser que le corps en croissant, considéré jusqu'à présent comme gamète du *Pl. falciparum*, est commun aussi au *vivax* ? Dans ce cas les pluralistes perdent un argument, vu que le corps en croissant est une forme sur laquelle est basée leur classification. Le corps en croissant se verrait-il destitué du rôle de gamète du *falciparum* pour devenir une forme de résistance particulière ? Je laisse la parole à M. Abrami, qui dit : « Ces recherches nous ont montré que le corps en croissant, auquel les classiques ont assigné le rôle de gamète destiné à assurer dans l'organisme de l'anophèle la perpétuation de la race de l'hématozoaire, représente en réalité, dans l'organisme du paludéen, la forme kystique du parasite (16). M. Marchoux est plus catégorique : pour lui le corps en croissant ne pourrait être attribué à tel ou tel type de fièvre plutôt qu'à tel autre, mais il pense qu'on le verrait seulement plus fréquemment chez les cachectiques.

DEUXIÈME FAIT. — Pendant l'hiver 1919-1920, nous avons pu continuer nos recherches dans de meilleures conditions, à l'hôpital militaire de Stara-Zagora où nous avons eu à soigner plusieurs anciens paludéens. La saison était propice à cette sorte de recherches : on ne trouvait pas d'anophèles, de sorte que l'on ne pouvait pas incriminer de nouvelles infections surajoutées.

Au mois de février, nous avons fait des examens de sang de plusieurs anciens paludéens qui, pendant l'été et l'automne derniers, avaient des fièvres à *Pl. vivax* et à *Pl. falciparum*. Une grande partie d'entre eux avaient encore des corps en croissant dans leur sang périphé-

rique sans que pour cela certains présentassent quelque chose de pathologique : donc nous étions bien en présence de porteurs de germes. D'autres présentaient des accès tous les 15, 20, 30 ou 45 jours. Ces paludéens chroniques, au nombre de 23, nous les avons rangés en trois groupes :

Groupe I : Ceux qui depuis le mois de novembre 1919 ne présentaient plus d'accès. Ils étaient au nombre de 8.

Groupe II : Ceux qui avaient des accès tous les 30 à 45 jours. Ils étaient 10.

Groupe III : Ceux qui avaient des accès tous les 15 à 20 jours. Ils étaient 5.

Les paludéens du groupe I ne suivaient aucun traitement pendant l'hiver et vquaient à leurs occupations.

Les malades des groupes II et III présentaient, pendant les rechutes, dans leur sang périphérique de rares corps en croissant et des formes végétatives du *Plasm. falciparum* (petits anneaux à un ou deux noyaux). Au printemps, fin mars et avril, chez deux de ces paludéens, pendant une rechute, nous avons été très étonné de trouver uniquement des schizontes et des anneaux du *Plasm. vivax* et plus de corps en croissant. Le premier malade, soumis à un traitement intensif, n'a plus eu d'accès ; mais, quelques jours après, l'examen du sang montrait des corps en croissant. Le deuxième malade a présenté deux accès à type tierce avec *Pl. vivax* dans le sang. Soumis à un traitement mixte (quinine, 1 gr. 50 par jour, arsenic et fer) il n'a plus eu d'accès et nous n'avons pas pu retrouver des parasites dans son sang périphérique pendant les nombreux examens de sang que nous avons pratiqués.

Chez trois autres paludéens du groupe I, avec nombreux corps en croissant dans le sang périphérique,

nous avons essayé de provoquer des accès artificiels dans un but thérapeutique. Le corps en croissant est considéré avec juste raison comme quininorésistant. Mais les jeunes formes végétatives qui résultent de sa désagrégation, lors des accès, sont très facilement attaquées par la quinine. C'est pourquoi nous avons voulu désagréger les corps en croissant en corps végétatifs, en d'autres termes provoquer des accès artificiels. Le fait que les schizontes sont facilement attaqués par la quinine est mis à profit par les thérapeutes. MM. P. Carnot et A. de Kerdrel disent : « Des interruptions complètes de traitement nous paraissent, d'autre part, nécessaires pour provoquer le développement de ces formes de résistance, les schizontes qui en résultent devenant alors sensibles à un nouveau traitement quininique (17). »

Pour provoquer des accès artificiels, nous appliquons des compresses bien chaudes et fréquemment renouvelées sur la région splénique de nos malades et nous les maintenons en permanence. Trois fois par jour nous enlevons les compresses et projetons sur la rate une douche froide pendant environ une à deux minutes. La raison d'être de ce procédé opératoire, d'après quelques auteurs étrangers, serait la suivante : pendant l'application des compresses chaudes, il se produirait une vaso-dilatation et une circulation sanguine très intenses dans la rate ; pendant l'exposition de la région splénique à l'eau froide il se produirait une vaso-constriction énergique de l'organe qui chasserait brusquement (comme le ferait une éponge exprimée) le sang contenu dans ses vaisseaux et entraînerait les corps en croissant cantonnés dans les capillaires spléniques. Ce passage des corps en croissant dans le sang périphérique serait

favorable à la désagrégation de ces derniers et provoquerait un accès.

Nos trois malades, après consentement, étaient soumis à cette expérience et voici ce que nous avons observé :

Les examens de sang, pratiqués tous les jours, nous montraient chez un de nos trois malades, dès le deuxième jour de l'expérience, une augmentation des corps en croissant dans son sang périphérique. Le troisième jour nous avons remarqué, à côté des corps en croissant, quelques formes arrondies avec les particularités tinctoriales des corps en croissant, qui pendant le quatrième jour étaient plus nombreuses. Dans la nuit du quatrième au cinquième jour, le malade a une élévation de température à 39°6, sans frisson. Le lendemain l'examen du sang, à notre grand étonnement, ne montrait que des schizontes et des anneaux du *Pl. vivax* et pas un corps en croissant ! Soumis à un traitement mixte et intensif, le paludéen en question n'a plus présenté d'accès et les examens de sang pratiqués pendant son séjour à l'hôpital se sont montrés toujours négatifs.

La même expérience n'a pas réussi à provoquer d'accès chez les deux autres paludéens.

Le restant des 23 paludéens en observation, qui présentaient des rechutes, avaient pour la plupart des formes de *vivax* dans leur sang. Nous étions du reste au mois de mai et le type dominant, sinon exclusif, était la tierce bénigne à *Plasm. vivax*.

Que penser de ces faits ? Peut-on conclure, puisqu'on a vu la transformation du *Pl. falciparum* en *vivax*, que le *Plasmodium falciparum* (le corps en croissant) peut donner des formes de *vivax* ? donc, que le *falciparum* et le *vivax* ne sont que deux variétés d'une même espèce ? Sommes-nous à l'abri des objections des pluralis-

tes qui, dans de pareils cas, nous diront que nous étions probablement en présence d'infections mixtes, à *Plasm. falciparum* et *vivax*, méconnues ? Et, l'autre jour encore, M. le professeur Bignami expliquait ces cas en disant qu'une espèce d'hématozoaire restait latente pendant que l'autre espèce se développait, et qu'après un certain temps les espèces changeaient de rôle ! Sommes-nous à l'abri aussi d'une autre objection des pluralistes qui disent qu'un paludéen peut être infecté par une autre espèce pendant son traitement ou son séjour à l'hôpital ?

Par nos examens répétés de sang et surtout parce que nous étions prévenus de leurs objections, nous cherchions longuement à découvrir si nous n'étions pas en présence d'infections mixtes. Nous croyons pouvoir affirmer que nos paludéens n'avaient qu'une seule variété d'hématozoaire dans leur sang.

Si nous étions en présence d'infections mixtes de *falciparum* et de *vivax*, nous devrions trouver les corps en croissant en même temps que les schizontes ou les gamètes de *vivax*, comme cela s'observe dans les infections vraiment mixtes. Cela n'a pas été notre cas.

La saison même de nos recherches, hiver et printemps, pendant laquelle on ne trouve pas d'anophèles, est un argument suffisant, pensons-nous, contre l'objection des pluralistes, des inoculations surajoutées.

Nous ne parlons que du *falciparum* et du *vivax* parce que le *Plasmodium quartanum* est exceptionnel en Macédoine et nous n'avons pas eu l'occasion de le trouver.

Avant d'apporter les observations, nous croyons utile de citer quelques passages concernant des faits analogues aux nôtres, observés par certains auteurs.

M. P. Carnot dit : « La théorie pluraliste est par contre généralement admise, malgré de grosses difficultés d'interprétation : elle a pour elle les résultats très nets des inoculations, chaque parasite conservant ses caractères distinctifs et reproduisant la forme clinique qui lui est propre. On en a observé cependant quelques cas et nous-même avons vu récemment un cas où la quarte et son plasmodium ne se sont substitués à la tierce et au vivax qu'après plusieurs mois de séjour en France. La théorie uniciste expliquerait évidemment mieux que la théorie pluraliste ces substitutions de germes chez les mêmes sujets. »

M. A. Billet dit : « Aux nombreuses preuves que nous venons de donner de l'unité dans le mode de développement du parasite et de son double cycle évolutif, il convient d'ajouter que, dans 20 cas différents, nous avons pu assister directement à l'évolution du paludisme primaire en paludisme secondaire, autrement dit au passage des formes petites accompagnées de croissants aux formes amiboïdes grandes et pigmentées. Ces observations concernent des individus chez lesquels nous avons pu surprendre cette transformation pendant leur séjour à l'hôpital et principalement pendant les premiers mois d'hiver, ou bien des paludéens qui, ayant contracté leur première atteinte (paludisme primaire) pendant une saison estivo-automnale donnée, revenaient se faire soigner, dans le cours de la saison hiberno-vernale suivante, atteints de paludisme secondaire (12). »

Le changement de pays paraît jouer aussi un rôle dans les modifications de l'hématozoaire. M. Marchoux est d'un avis contraire. Il dit : « De la fréquence relative des infections à *Plasm. falciparum* en Orient et des

infections à *Plasm. vivax* en France, on ne peut donc pas conclure à l'unicité des parasites du paludisme (19). »

Nous donnons ci-dessous deux observations trouvées dans la littérature et trois observations personnelles inédites.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Grall et Marchoux : Paludisme, p. 120. *in* Traité de path. exotique de Grall et Clarac.)

Nous avons rapporté, dans notre mémoire de 1897, l'histoire d'un militaire dont nous avons suivi la maladie au Sénégal. Son sang, fréquemment examiné, ne contenait que des parasites de la tierce maligne. Renvoyé en France à sa sortie de l'hôpital, cet homme vint habiter Saint-Cloud, aux environs de Paris. Pendant son congé, il eut quelques accès de fièvre. Il vint nous voir à l'Institut Pasteur à la suite d'un de ces mouvements fébriles. Nous n'avons trouvé dans son sang, à ce moment-là, que des grandes formes. Rien ne nous permet de penser qu'au Sénégal il avait contracté une double infection. Depuis son retour dans la métropole, il n'avait pas un instant vécu dans un pays paludéen. Que conclure de ces deux séries d'examens ? Ne sommes-nous pas autorisés à admettre une transformation du parasite ?

OBSERVATION II

(Janczo : Atti d. Soc. p. gli st. de Mal., 1908, p. 138, cité par Marchoux : Paludisme, p. 121.)

Nous avions un malade à l'hôpital (donc dans un lieu parfaitement exempt de malaria), du 8 août 1895 jusqu'au 8 juillet 1896, chez lequel les parasites semblaient subir une métamorphose. Lorsque le malade est arrivé, on n'a trouvé que des parasites *præcox* dans le sang périphérique aussi bien que dans le sang obtenu par ponction de la rate ; et dans les cinq récidives qu'il eut jusqu'au 13 février 1896, et qui montrèrent toutes la température typique des fièvres pernicieuses, nous n'avions jamais trouvé un parasite *vivax* dans les 91 analyses de sang faites pendant ce temps. Le 13 février, il y eut encore une assez grande quantité de gamètes de *præcox* et de parasites appartenant à la schizogonie. Le 15 février, tout à coup, il a un grand frisson ; une fièvre typique intermittente se déclare et, ce jour-là, on ne trouve déjà que des parasites *vivax*, jamais un *præcox*, dans les fréquentes analyses de sang faites pendant plusieurs récidives. Le parasite des fièvres d'été et d'automne s'est donc transformé en parasite *vivax* avec l'arrivée du printemps. De pareils cas nous donnent à réfléchir. Les parasites seraient-ils vraiment transformés par l'influence du climat ou des saisons ? Il faut avouer que cela offrirait une explication acceptable pour beaucoup de phénomènes épidémiologiques jusqu'ici incompris.

OBSERVATION III

(Personnelle. — Inédite)

G. D., 24 ans, entre le 15 mai 1918 à l'hôpital n° 1 de la division alpine avec T. 39°5. La maladie aurait débuté le 10 mai avec violent frisson suivi de fièvre et de sueurs. L'accès se serait répété le 12 mai au soir et dans la nuit du 14 mai.

Examen. — Etat général grave. Face congestionnée. Léger subictère aux conjonctives. Langue chargée. Pouls 112, régulier. T. 39°5. Quelques râles de bronchite aux bases. Foie normal ; rate sensible au palper et dépassant légèrement le rebord costal. Urines foncées, uratiques. Pas d'albumine. Pas d'éruption sur le corps. Examen du sang : anneaux et schizontes du *Plasmodium vivax*.

Diagnostic : Tierce bénigne à *vivax*.

Le 15 mai. — 1,50 de chlorhydrate de quinine *per os* en trois cachets.

16 mai. — Même traitement. T. 37°.

17 mai. — Même traitement. T. 36°.

18 mai. — Même traitement. T. 36°7. La teinte subictérique a disparu. La rate n'est plus douloureuse, mais reste encore palpable.

19 mai. — Même traitement.

Les 20, 21, 22 et 23 mai. — Suppression de la quinine. Inj. de cacodylate de Na 0,10 cgr. par jour.

Le 20 mai. — L'examen du sang ne décèle pas d'hématozoaires.

Le malade est soumis à un traitement quininique,

entrecoupé de repos, jusqu'au 20 juin. Quatre examens de sang, pratiqués pendant ce temps, sont restés négatifs. Le malade quitte l'hôpital le 26 juin 1918.

Le même malade revient à l'hôpital le 2 août pour paludisme. T. 37°4. Très affaibli. Rate à trois travers de doigt sous les fausses côtes. Foie palpable et douloureux. Depuis sept jours aurait eu des accès tierces. L'examen du sang montre de nombreux schizontes de vivax.

3 août. — T. 39°4. On pratique une injection intramusculaire de 1 gramme de quinine-uréthane. Le soir, T. 37°5.

4 août. — T. 36°8. Le malade se sent mieux. Injection de 1 gr. de quinine-uréthane.

5 août. — T. 36°5. Même traitement. Le foie n'est plus palpable. La rate reste augmentée de volume, indolore.

6 août. — T. 36°4. Même traitement. Examen du sang négatif.

On continue le traitement à raison de 1,50 de quinine *per os* associée aux injections de cacodylate de soude (0,10 cgr.).

Un deuxième examen du sang le 10 août nous montre des corps en croissant et pas un vivax. Le traitement fut arrêté pendant une semaine. Les accès n'ont pas réapparu, mais les examens répétés du sang nous ont montré toujours des gamètes de falciparum. Malgré un traitement mixte (quinine, arsenic et fer) suivi pendant un mois, les corps en croissant persistent et le 15 septembre le malade est évacué sur une station malarique pour continuer son traitement.

OBSERVATION IV

(Personnelle. — Inédite)

Al. P., 22 ans, entre le 3 février 1919 à l'hôpital militaire de Stara-Zagora pour pleurite droite. En plus, c'est un ancien paludéen dans le sang périphérique duquel nous avons trouvé des corps en croissant. Il est soumis à un traitement pour son affection pleurale, mais n'est pas traité pour le paludisme. Les examens répétés de sang montrent la persistance des corps en croissant. Le 4 mai, à la suite de sa première sortie dans le jardin de l'hôpital, il présente un accès franc, avec 39°2 de fièvre. L'examen du sang pris pendant l'accès nous montre, à notre grand étonnement, des anneaux et des schizontes de vivax, et pas un corps en croissant. Le malade est laissé sans traitement quinquinique et, le 6 mai, il a un nouvel accès à type tierce avec vivax dans le sang. Le malade est soumis alors à un traitement intensif et mixte. Les accès ne se sont plus reproduits et les examens du sang, fréquemment pratiqués, sont restés négatifs. Le malade quitte l'hôpital le 8 juin.

OBSERVATION V

(Personnelle. — Inédite)

D. G., 30 ans, ancien paludéen, entre à l'hôpital militaire de Stara-Zagora le 15 octobre 1919. Se plaint de

faiblesse générale, de palpitations et d'accès fébriles qui surviendraient tous les 30-40 jours. Il aurait eu son dernier accès le 20 septembre dernier. On trouve comme antécédents dans son carnet d'hôpital :

Tierce bénigne à *Plasm. vivax* le 10 mai 1918 ; tierce maligne (tropicale) à *Plasm. falciparum* du 23 septembre au 2 novembre 1918.

A l'examen, le 15 octobre, on constate de l'anémie et de l'amaigrissement. Rate à quatre travers de doigt au-dessous des fausses côtes, dure, non douloureuse. Foie normal. Pas d'autres modifications somatiques. P. 86, bon. Pas de fièvre. L'examen du sang montre des corps en croissant. Diagnostic : Malaria tropicale chronique. Splénomégalie.

Le malade est soumis au traitement mixte : 1 gr. 50 de chlorhydrate de quinine par jour et trois jours par semaine ; inj. de cacodylate de Na 0,20 cgr. par jour, en séries de 10 jours, et des pilules de protoxalate de fer avec extrait de quinquina, à 0,10, deux par jour.

L'état général du malade s'améliore lentement. La rate paraît un peu rétractée, mais les corps en croissant persistent désespérément dans le sang périphérique. Ce traitement fut suivi pendant 45 jours, jusqu'au 2 décembre 1919.

3 décembre. — Suppression du traitement. Application de compresses chaudes sur la région splénique et de douches froides, trois fois par jour.

4 décembre. — Examen du sang : corps en croissant.

5 décembre. — Examen du sang : les corps en croissant sont plus nombreux et certains prennent la forme arrondie.

6 décembre. — Les formes arrondies des corps en croissant sont beaucoup plus nombreuses.

Dans la nuit du 6 au 7 décembre, le malade a une élévation de température à 39°6.

7 décembre. — L'examen du sang pratiqué à 9 heures, pendant que la température axillaire était à 38°2, nous montre des grandes formes amiboïdes et des anneaux de *Plasmodium vivax* et pas un corps en croissant. On pratique une injection intraveineuse de 0,45 cgr. de 914 suivie de deux injections intramusculaires de 1 gr. de quinine-uréthane chacune.

8 décembre. — 1 gr. de quinine-uréthane en injection matin et soir. Examen du sang : quelques schizontes de *vivax*.

9 décembre. — Même traitement. Examen du sang, négatif.

Le traitement quininique est suivi *per os*, associé au traitement arséno-ferrugineux pendant un mois. Les nombreux examens du sang sont restés tous négatifs. Le malade quitte l'hôpital le 10 janvier 1920.

CONCLUSIONS

De tout ce que nous avons pu trouver dans les auteurs sur la question et de tout ce que nous avons observé, nous croyons pouvoir tirer les conclusions suivantes :

I. — L'étude des transformations de l'hématozoaire doit être faite sur le même malade, pendant un laps de temps assez long, et il faut de plus s'assurer, par des examens répétés du sang, que ce malade n'a pas une infection mixte.

II. — Une période de latence (hiver) pendant laquelle le paludéen ne présente pas d'accès fébriles paraît nécessaire pour la transformation du *Pl. falciparum* en *Pl. vivax*.

III. — La substitution du *Pl. falciparum* au *Pl. vivax* à l'approche des grandes chaleurs n'est pas simplement due à la prédominance de développement que présente le *falciparum*, mais bien à un changement du *vivax* qui se présente sous la forme dite « en croissant ».

IV. — Le fait inverse, qu'on observe pendant les premiers mois de l'hiver et du printemps, c'est-à-dire l'apparition des formes végétatives de vivax chez des porteurs de corps en croissant est dû à la désagrégation de ces corps en croissant en formes de vivax.

Et au point de vue thérapeutique :

V. — La période des rechutes doit être utilisée par un traitement intensif et surtout mixte, pour la destruction des formes jeunes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 28 avril 1921.

Le Recteur,
Jules COULET.

VU ET APPROUVÉ :
Montpellier, le 28 avril 1921.

Le Doyen,
E. DERRIEN.

BIBLIOGRAPHIE

Ouvrages cités

1. VARRON. — De re rustica, lib. I, cap. 12.
2. LANCISI. — De noxiis paludum effluviis, lib. II, Romæ, 1717.
3. BASSI. — Discorsi sulla natura et cura della pellagra, Milano, 1846.
4. LEMAIRE. — Compte rendu de l'Ac. des sc., séance du 17 avril 1874, t. LIX, p. 317.
5. MAX SCHULTZE's Archiv., 1867.
6. MECKEL. — Zeitsch. für Psychiatrie, 1847.
7. VIRCHOW. — Virchow's Archiv., 1848.
8. FRERICHs. — Traité des maladies du foie (trad. fr.).
9. LAVERAN. — Traité des fièvres palustres, 1884.
10. MANNABERG. — Die Malariaparasiten auf grund einiger am fremder Beobachtungen dargestellt. Vienne, 1893. — Die Malaria-Krankheiten. Coll. Nothnagel. Vienne, 1899.
11. LAVERAN. — Du paludisme et de son hématozoaire, p. 126.
12. BILLET. — Contribution à l'étude du paludisme et de son hématozoaire en Algérie (Constantine) (Ann. de l'Institut Pasteur, t. XVI, 1902).
13. ARMAND-DELILLE, PAISSEAU, ABRAMI, LEMAIRE. — Le paludisme macédonien, 1917, p. 106.
14. LAVERAN. — Traité du paludisme, 1898.
15. GARIN. — Le traitement quinquinique du paludisme de Macédoine aux armées et à l'intérieur (*in* Paris médical, 1917, p. 373).
16. ABRAMI (P.). — Le paludisme primaire en Macédoine et son traitement (*in* Presse médicale, 1917, n° 17, p. 161).

17. CARNOT (P.) et DE KERDREL (A.). — Les injections de quinine dans le traitement du paludisme primaire (*in* Paris médical, 1917, p. 2).
18. CARNOT (P.). — Le paludisme (*in* Paris médical, 1917, p. 354).
19. MARCHOUX. — Le paludisme de Macédoine et son parasite (*in* Paris médical, 1917, p. 360).

Ouvrages consultés

- LAVÉRIER. — Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme ; description d'un nouveau parasite (Paris, J.-B. Baillière et fils, 1881).
- Les hématozoaires de l'homme et des animaux.
 - Paludisme et Trypanosomiase.
 - Rapport sur l'hématozoaire du paludisme (XIII^e Congrès international de médecine, Paris, 2-9 août 1900).
- GRALL et MARCHOUX. — Paludisme (*in* Traité de path. exotique de Grall et Clarac. Baillière, 1900).
- NEVEU-LEMAIRE. — Les hématozoaires du paludisme (Thèse Paris, 1901).
- BEZANÇON (F.). — Précis de microbiologie clinique (Masson et C^{ie}, 1920).
- SERGEANT (E.), DUMAS (R.), BABONNEIX (L.). — Infections parasitaires (Traité de path. médicale et de thérapeutique appliquée, t. XIV. Masson, 1921).
- ARMAND-DELILLE, PAISSEAU et LEMAIRE. — Note sur les constatations positives d'hématozoaires au laboratoire de bactériologie de l'armée d'Orient pendant l'année 1916 (Bull. de la Soc. de path. exotique, séance du 11 avril 1917).
- LEENHARDT et TIXIER (L.). — Les injections systématiques intramusculaires de quinine dans le traitement du paludisme, (*in* Presse médicale, 1919, n^o 13, p. 119).
- NICOLLE et CONSEIL. — Action du 606 sur le paludisme (Bull. de la Soc. de path. exotique, 1910).
- PAISSEAU (G.) et HUTINEL (J.). — Traitement du paludisme (*in* Paris médical, 1919, p. 219).
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!



Montpellier. — *L'Abeille*, Imprimerie Coopérative ouvrière
14, avenue de Toulouse. — Téléph. 8-78.
